

Yardımcı Üreme Tekniklerinde İki Farklı Luteal Faz Progesteron Kullanımını Karşılaştırılması

Kenan Sofuoğlu¹, Seda Yılmaz², Nuri Delikara², Tansel Çetinkaya¹, Elif Yılmaz²

¹Zeynep Kamil Hastanesi, Art Ünitesi, İstanbul

²Ferticenter Tüp Bebek Merkezi, İstanbul

Adres : Zeynep kamil hastanesi, Tüp bebek merkezi üsküdar İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 391 06 80 Cep: 0 505 384 38 53 e-mail: ksofuoglu@netscape.net

ÖZET :

İmplantasyon ve gebelik oranlarını arttırması nedeniyle In Vitro Fertilizasyon (IVF) uygulamalarında luteal destek olarak progesteron, rutin olarak kullanılmaktadır. Progesteron kullanımının iki farklı yolu olan vajinal ve intra müsküler progesteron kullanımının gebelik oranları üzerine etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda iki farklı progesteron kullanımının intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu amaçla ICSI uygulanan 178 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, progesteron kullanımına göre iki gruba ayrıldı. İlk grup, vajinal olarak günde bir kez Crinone jel kullanan 125 hastadan (n=125), ikinci grup ise günde bir kez IM olarak Progynex 50 mg kullanan 53 hastadan (n=53) oluşmaktadır.

Bulgular: Gebelik oranı Crinone jel kullanan grupta %39 ve Progynex 50 mg kullanan grupta %45 olarak belirlendi. Lojistik regresyon analizleri, Progynex 50 mg kullanımının crinone jel kullanımına oranla gebeliği arttırmadığını gösterdi (OR: 0.81 %95 CI: 0.41-1.59).

Sonuç: Bulgularımız doğrultusunda yardımcı üreme tekniklerinde luteal destek olarak iki farklı şekilde progesteron kullanımının gebelik oranları üzerinde benzer etkilere neden olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: progesteron, IVF, ICSI, endometrium

SUMMARY :

Comparison of two different luteal phase progesterone supplementation on ART outcome

Providing hormonal supplementation during the luteal phase with progesterone is widely used during assisted reproduction treatments (ART) in order to improve implantation and pregnancy rates.

Objective : The aim of this study was to compare the effects of Progynex 50 mg and Crinone vaginal gel for luteal phase support on Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) outcome. 178 patients undergoing ICSI cycles were included in the study.

Material and Methods: Patients were divided into two groups, first group using Crinone (n = 125) vaginally once a day and the second group using Progynex (n=53) 50 mg IM once a day.

Results: Ongoing pregnancy rates were found as 39 % in the Crinone gel group and 45 % in the Progynex 50 mg group. Logistic regression analysis showed that Progynex 50 mg use did not increase the ongoing pregnancy rate compared to the Crinone gel use.

Conclusion: According to our results both the two recommended regimens of luteal phase progesterone supplementation in ART have similar effects on ongoing pregnancy rate.

Key words: Progesterone, IVF, ICSI, endometrium

GİRİŞ VE AMAÇ

Progesteron, korpus luteum tarafından üretilen ve endometriyumun embriyonun tutunması ve gebelik için hazırlanmasını sağlayan hormondur. Yardımcı üreme teknikleri kullanıldığında GnRH agonistlerinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan LH

supresyonu, luteal faz yetersizliğine neden olabilmektedir. IVF sonrası luteal destek olarak progesteron kullanımının implantasyon ve gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiş, bu nedenle progesteron kullanımı rutin uygulamalar arasına girmiştir (1,2,3).

Progesteron, IM, vajinal, oral, transdermal ya da nazal yolla alınabilen yağda eriyen bir hormondur. Yetersiz emilim ve biyoyararlanımının azlığından dolayı tüm yöntemler aynı etkinlikte kullanılamamaktadır. İlk olarak IM yolla kullanımı tercih edilmekten önce uygulamanın zorluğu nedeniyle vajinal progesteron kullanımı da yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Literatürde vajinal ve intra müküler progesteronun kimyasal ve klinik gebelik oranları üzerinde benzer etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çok merkezli, randomize, prospektif bir çalışmada luteal faz desteği olarak vajinal Crinone (%8) progesteron kullanımının da IM progesteron kullanımı kadar etkili olduğu gösterilmiştir (4). Yapılan bir diğer randomize prospektif bir çalışmada günde iki kez kullanılan Crinone (%8) jel ile IM progesteron bir oosit donasyon programında karşılaştırılmış ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir (5). Biz de çalışmamızda luteal faz desteği olarak IM Progynex 50 mg ve vajinal Crinone (%8) jelin intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçlarına etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Farklı infertilite endikasyonları nedeniyle ICSI uygulanan 178 hasta çalışmaya alındı. Hastalar luteal faz desteği olarak kullandıkları progesteron kaynağına göre iki farklı gruba ayrıldı. İlk grup, vajinal olarak günde bir kez Crinone (%8) jel (Merck Serono, USA) kullanan 125 hastadan (n=125), ikinci grup ise günde bir kez IM olarak Progynex 50 mg (Koçak Farma, Türkiye) kullanan 53 hastadan (n=53) oluşmaktadır. Yaşları 21 ile 40 arasında olan bütün hastalara, gonadotrophin-releasing hormon (GnRH) analoglarıyla kısa ya da uzun kontrollü ovaryan stimülasyon protokolü uygulandı. Foliküllerin gelişmesi için human menopozal gonadotropin (HMG) ya da rekombinant folikül stimülasyon hormonu (FSH) kullanıldı. Oositler 10000 IU hcG enjeksiyonundan 36 saat sonra tranvajinal yolla ultrasonografi eşliğinde toplandı. Sperm %90 ve %45'lik density gradient (PureSperm, Nidacon, Sweden) yöntemiyle hazırlandı. Toplanan oositler enzimatik (Hyase 10X, Vitrolife, Kungsbacka, Sweden) yöntemle

soyularak ile Narishige mikroenjeksiyon sistemi ataçmanlı ve Hoffman modülasyonlu inverted mikroskop (Olympus IX71, Japan) kullanılarak mikroenjekte edildi. Mikroenjeksiyon işlemi Van Steirteghem ve ark. tarafından belirtildiği şekilde uygulandı (6). Enjekte edilen oositler sequential kültür medyumunda (Sage media, Trumbull, USA) inkübe edildi. Embriyo transferleri gelişen embriyoların sayısı ve kalitesine göre 2. ya da 3. günde gerçekleştirildi. Embriyo transfer işleminden 12 gün sonra kandaki b-hCG seviyesi ölçülerek gebelik olup oluşmadığı belirlendi. 10 mIU/ ml b-hCG değeri pozitif gebelik olarak değerlendirildi. Veriler Windows 10.0 için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak değerlendirildi. p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Devam eden gebelik için en prediktif değişkeni belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulandı.

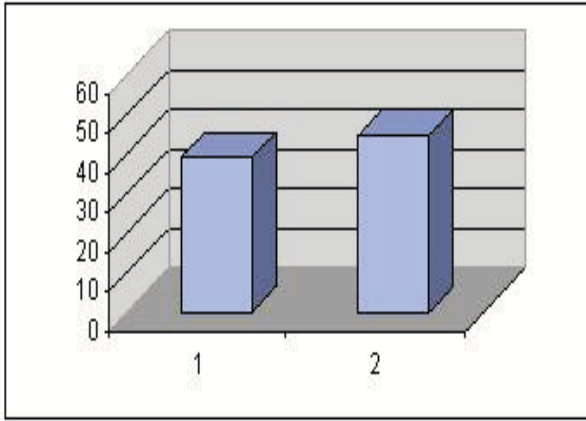
BULGULAR

Gruplar, hasta sayısı, yaşı, infertilite nedenleri, stimülasyon protokolleri, embriyo transfer günü bakımından benzer bulundu. Çalışmamızda progesteron in oil kullanan grupta toplanan yumurta sayısı, olgun yumurta (MII), fertilize olmuş oosit sayısı, gelişen ve transfer edilen embriyo sayısı Crinone kullanan gruba göre yüksek olarak belirlendi (**Tablo 1**). Gebelik oranı crinone jel kullanan grupta %39 ve Progynex 50 mg kullanan grupta %45 olarak belirlendi (**Şekil 1**). Lojistik regresyon analizleri, Progynex 50 mg kullanımının crinone jel kullanımına oranla gebeliği arttırmadığını gösterdi (OR:0.81 %95 CI:0.41-1.59).

Tablo 1: Birinci (Crinone %8 jel) ve ikinci gruplarda (Progynex 50 mg) ICSI parametreleri ortalama değerleri

	Crinone gel (1)	Progynex 50 mg(2)
Yaş	31,5±4,6	30,8± 4
Toplanan oosit sayısı	10,5 ± 5,7	12,4 ± 6,3
Olgun(MII) oosit sayısı	8,6 ± 5	10,6 ± 5,6
Döllenen oosit sayısı	6 ± 3,6	8 ± 4
Dölllenme oranı (%)	69,7	75,4
Gelişen embriyo sayısı	5,8 ± 3,6	7,8 ± 3,9
Embriyo gelişim oranı(%)	96,6	97,5
Transfer edilen embriyo sayısı	2,9 ± 0,8	2,7 ± 0,4

Şekil 1: Birinci (Crinone jel) ve ikinci (Progynex 50 mg) gruplarda gebelik sonuçları



TARTIŞMA

IVF ve ICSI sikluslarında korpus luteumdan salgılanan progesteron eksikliğinin giderilmesi için luteal destek olarak progesteronun kullanılması IVF sonrası sonuçlara olan olumlu etkisi nedeniyle standart bir prosedür haline almıştır (7). IM progesteron, özellikle gebelik sonrası uzun süreli luteal destek sırasında inflamatuvar reaksiyon ve abse oluşumuna neden olduğundan kullanımdan kaynaklanan zorluklara sahiptir. Vajinal progesteronun IM progesteron kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4). Pouly ve ark Crinone 8% (90 mg) oral micronized progesterone (300 mg) ile karşılaştırmış ve Crinone' nun gebelik oranları, spontan abortus oranları ve canlı doğum oranları açısından oral progesteron kadar etkili olduğunu göstermişleridir (8). Çalışmamızda luteal faz desteği olarak kullanılan Progynex 50 mg ve Crinone vajinal jelin ICSI sonuçlarına etkilerini karşılaştırdık. Vajinal Crinone jel ya da IM Progynex 50 mg kullanan gruplar arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Smitz ve ark. yaptıkları prospektif, randomize 262 IVF hastası ile yaptıkları çalışmada 600 mg/d intravajinal progesteronu 50 mg/d IM Progynex 50 mg ile karşılaştırmıştır (9). Sonuçları vajinal progesteron kullanan grupta IM progesteron kullanan gruba göre daha yüksek gebelik oranları (sırasıyla %33.6 ve %26.7), elde etmiştir fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0.07$). Yapılan bir diğer randomize prospektif bir çalışmada Gibbons ve ark., günde iki kez kullanılan

Crinone (%8) jel ile IM progesteron bir oosit donasyon programında karşılaştırılmış ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir (5). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmaların bulgularını destekler niteliktedir (1,2,3,4,5,7).

Gruplar arasında hasta sayısı, yaşı, infertilite nedenleri, stimülasyon protokolleri ve embriyo transfer günü bakımından fark belirlenmedi. Çalışmamızda Progynex 50 mg kullanan grupta toplanan yumurta sayısı, olgun yumurta (MII), döllenmiş yumurta sayısı, gelişen ve transfer edilen embriyo sayısı diğer gruba göre yüksekti. İki farklı luteal desteğin etkilerini karşılaştırmak için benzer gruplarla konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, yardımcı üreme tekniklerinde luteal destek olarak iki farklı şekilde progesteron kullanımının gebelik oranları üzerinde benzer etkilere neden olduğu söylenebilir.

REFERANSLAR

1. Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*, 2003; 6: 287–95.
2. De Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: applications in gynecology. *Steroids*, 2000; 65: 671–9.
3. Levine H. Luteal support in IVF using novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1,184 women from 16 U.S. centers. *Fertil Steril*, 2000; 74: 836 –7.
4. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 139 – 48.
5. Gibbons WE, Toner JP, Hamacher P, Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril*, 1998; 69: 96–101.
6. Van Steirteghem, A. C., Liu, J., Joris, H., Nagy, Z., Janssenswillen, C., Tournaye, H., Derde, M. P., Van Assche, E. & Devroey, P. Higher success rate

by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Human Reproduction* 8, 1993; 1055–1060.

7. Soliman S, Daya S, Collins J, Huges E. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril*, 1994; 61: 1068–76.

8. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Prada Y, Antoine JM, Zambrano R, Donnez J. Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. 1996 Oct; 11(10): 2085-9

9. Smitz J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC. *Hum Reprod* 1992 Feb; 7(2): 168-75

10. Chantilis S.J., Zeitoun K. M., Patel S I, B.S., Johns D A,, Valerie A. Madziar V A,,Donald D. McIntire D D. Use of Crinone* vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. *Fert. Ster.* 1999; 72(5): 823-29.